

Compsn. for treating AIDS comprising inductively heatable particles

Publication number: DE4412651
Publication date: 1995-10-19
Inventor: MUELLER-SCHULTE DETLEF DR
(DE)
Applicant: MUELLER SCHULTE DETLEF DR
(DE)
Classification:
- international: **A61K41/00; A61K41/00; (IPC1-7):**
A61K41/00
- european: A61K41/00U
Application number: DE19944412651 19940413
Priority number(s): DE19944412651 19940413

Report a data error here

Abstract of DE4412651

Compsn. for treating AIDS comprises micro-particles (A), which can be inductively heated, encapsulated in a biocompatible matrix that (1) slows down elimination of (A) by the humoral immune system and (2) has chemically or physically bonded to it ligands (L) that adhere to specific surface structures of HIV-1 and/or -2, or HIV-infected cells. Also claimed is the prodn. process for (A).

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 44 12 651 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁶:
A61K 41/00

②1 Aktenzeichen: P 44 12 651.4
②2 Anmeldetag: 13. 4. 94
④3 Offenlegungstag: 19. 10. 95

DE 44 12 651 A 1

⑦1 Anmelder:
Müller-Schulte, Detlef, Dr., 52074 Aachen, DE

⑦2 Erfinder:
gleich Anmelder

⑤4 Mittel zur selektiven AIDS Therapie sowie Verfahren zur Herstellung und Verwendung derselben

⑤7 Mittel zur selektiven AIDS Therapie, bestehend aus induktiv aufheizbaren magnetischen Teilchen, die in einer physiologisch verträglichen Matrix eingekapselt sind, an die spezifische Liganden gekoppelt sind, die mit spezifischen Oberflächenrezeptoren der HIV und HIV-infizierten Zellen eine physikalische Bindung eingehen. Die magnetischen Teilchen werden injiziert und binden sich aufgrund der Liganden an die HIV und infizierten Zellen. Durch induktives Aufheizen werden die Teilchen auf eine Temperatur von $> 42^{\circ}\text{C}$ aufgeheizt, die für HIV und infizierte Zellen toxisch ist.

DE 44 12 651 A 1

AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrom) ist eine Infektion, die durch das Human Immunodeficiency Virus Typ 1 und 2 (HIV-1, HIV-2) verursacht wird. Das HIV wurde erstmals gesichert Anfang der 80er Jahre von drei Forschergruppen (Essex, Montagnier, Gallo) nachgewiesen. Das Virus zählt zur Klasse der Retroviren, dessen biochemische- bzw. molekularbiologische Struktur in den letzten Jahren hinlänglich aufgeklärt wurde (V. DeVita, S. Hellman, S.A. Rosenberg, Hrsg., in "AIDS", 3. Ausgabe, 1992, Lippincott Comp., Philadelphia). Die Infektion, die vorwiegend durch Sexualverkehr oder Kontakt mit infektiösem Blut (Transfusion) übertragen wird, hat in den letzten Jahren pandemische Ausmaße angenommen. Mitte 1991 wurde von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) die Zahl weltweit infizierter Personen mit 10 Millionen angegeben (J. Chin, 7th Int. Conf. on AIDS, Florenz, Juni, 1991), wobei die Zahl allein der in Europa infizierten Personen auf 500000 geschätzt wird. Die Zahl der tatsächlich infizierten Personen dürfte jedoch noch höher liegen, da die symptomfreie Inkubationszeit zum Teil mehrere Jahre betragen kann. Angesichts der schlechten epidemischen Prognosen sind in den letzten Jahren weltweit enorme wissenschaftliche Anstrengungen unternommen worden, dieser Herausforderung zu begegnen.

Das heute meist verwandte antivirale Mittel zur Behandlung von AIDS ist 3'-azido-3'-deoxythymidin (AZT), ein abgewandeltes Deoxynucleosid. Die Behandlung mit AZT, das ursprünglich als Zytostatikum in der Krebstherapie eingesetzt wurde, ist weder frei von toxischen Nebenwirkungen, noch ist es in der Lage, die Virusproliferation und damit den Infektionsverlauf zu unterbinden. Seit der Einführung von AZT sind eine Reihe weiterer Nucleosidabkömmlinge hergestellt worden (s. Ref. DeVita et al.), die bei in vitro Tests durchaus virussuppressive Eigenschaften gezeigt haben, in klinischen Studien jedoch bisher keine entscheidenden Verbesserungen gegenüber dem AZT erbringen konnten.

Der Nachteil beim AZT wie auch bei anderen Analoga ist das mangelnde Verhältnis von spezifischer antiviraler Aktivität zur Toxizität. Dies hängt unmittelbar mit dem äußerst komplexen biochemischen Wirkmechanismus der Nucleoside zusammen, der u. a. den Transmembranprozeß, die anschließende Phosphorylierung zum Triphosphat mit Hilfe zellulärer Kinasen sowie die Inhibition der viralen Reversen Transkriptase bzw. Einbau der Nucleoside in die virale DNA unter Abbruch der DNA Synthese umfaßt. Wenngleich der therapeutische Ansatz mit AZT sowie anderen Nucleosidanaloga aufgrund der Ähnlichkeit mit den DNA Bausteinen überzeugend erscheint, vermag keines der bisher beschriebenen Medikamente die Progression von AIDS zu stoppen oder gar zu heilen. Es werden lediglich die Krankheitssymptome gelindert und, wie klinische Erfahrungen gezeigt haben, der fatale Krankheitsverlauf um ca. ein Jahr hinausgezögert. Neben AZT sowie anderer Nucleosid-Derivate war in den letzten Jahren auch die Entwicklung anderer Chemotherapeutika, wie z. B. Benzodiazepin-on-, Pyridinon- oder Piperazin-Derivate, Gegenstand eingehender Untersuchungen. Auch diese Mittel sollen in erster Linie die Reverse Transkriptase hemmen (R. Pauwels et al., Nature, 343, 470, 1990). Aber auch mit diesen Medikamenten wurde bis dato kein therapeutischer Durchbruch erzielt. Aufgrund der hohen Mutationsrate des HIV und der damit vorhandenen Möglichkeit zur Ausbildung resistenter HIV Varianten

gegenüber den allosterisch wirkenden Therapeutika, dürften diese Mittel im Hinblick auf eine Therapie kaum erfolgreich sein. Ähnliches gilt auch für Versuche, in die verschiedenen Genexpressionen des HIV (gag, env, tat, pol z. B.) durch Hemmung der entsprechenden Enzyme wie Proteasen, Integrasen, Ligasen, Proteinasen (T.D. Meek et al., Nature, 342, 90, 1990; J. Erickson et al., Science, 249, 527, 1990) einzugreifen.

Neben den beschriebenen Maßnahmen wurden alternative Wege beschritten, um z. B. den Rezeptor vermittelten Eintritt des Virus in die Zielzelle zu blockieren. Hierbei bieten sich vor allem Maßnahmen an, entweder das gp120 Hüllprotein des HIV, ein hochglykosiliertes Protein, oder den dazu komplementären CD4 Rezeptor auf der T4-Helferzelle, dem primären Angriffspunkt der Viren, zu blockieren. Um diesen Infektionsweg zu unterbinden, wurde sowohl lösliches CD4, chemisch abgewandeltes CD4 (D.J. Capon et al., Can. Pat. Appl. CA 2,003,743, 1990), anti-CD4-IgG, anti-gp120-IgG (S.A. Tilley et al., Res. Virol., 142, 247, 1991; M. Thali et al., J. Virol. 66, 5635, 1992), als auch Polyadenyl-polyuridylylsäure (B. Krust et al., AIDS Res. & Hum. Retroviruses 9 1087, 1993) eingesetzt bzw. entwickelt. Alle Mittel haben, soweit klinische Ergebnisse vorliegen, keine durchgreifenden Fortschritte gebracht (s. Ref. DeVita et al.). Analoges gilt auch für die Anwendung sogenannter Immunoadhesins (D.J. Capon et al., Nature, 337, 525, 1989), bei denen es sich um diverse Konjugate von IgG mit CD4 handelt. Das Problem bei diesen Spezies ist ihre teilweise beschränkte in vivo Halbwertszeit bedingt durch Immunreaktionen. Auch der seit Jahren intensiv verfolgte Weg einer Impfung gegen das Virus hat bisher keinen Erfolg gebracht. Die Möglichkeiten einer präventiven Impfung werden sogar gänzlich in Frage gestellt (Y.L. Fuxman, Medical Hypotheses 41, 467, 1993).

Aufgrund der mangelnden Therapieerfolge und -perspektiven, was die Entwicklung von Chemotherapeutika anbetrifft, hat sich die vorliegende Erfindung zum Ziel gesetzt, abweichend von den bisherigen rein medikamentösen Ansätzen, physikalisch-chemische Mittel und Verfahren zu entwickeln, die eine umfassende Behandlung von AIDS ermöglichen.

Das therapeutische Prinzip besteht primär in einer selektiven Überwärmung sowohl der im Körper befindlichen Viren als auch der infizierten Zellen — vornehmlich der T4-Helferzellen. Unter selektiver Überwärmung sind definitionsgemäß solche Mittel und Verfahren zu verstehen, die es gestatten, nur HIV und infizierte Zellen, nicht aber das übrige Körpergewebe auf oberhalb 42°C, vorzugsweise 45–50°C, zu erwärmen, wodurch die Viren und infizierten Zellen abgetötet werden. Die selektive Erwärmung der HIV und der infizierten Zellen wird überraschenderweise dadurch ermöglicht, daß induktiv aufheizbare magnetische Mikropartikel (MP), die vorzugsweise ferromagnetischer, superparamagnetischer, paramagnetischer oder ferrimagnetischer Natur sind, in den Körper durch Injektion eingebracht werden und sich mittels spezifischer Liganden an die Viren und infizierten Zellen anheften. Sobald die Viren und infizierten Zellen mit den MP beladen sind, werden letztere durch ein hochfrequentes Magnetfeld (Induktionsspule), das von außen angelegt wird, induktiv auf die therapeutisch relevanten Temperaturen aufgeheizt. Die betreffenden Temperaturen können durch entsprechende Regulation der Induktionsspule genau eingestellt werden. Die verwendeten Frequenzen liegen in der Regel zwischen 0,5–10 MHz. Dadurch wird gewährleistet, daß nur die MP, nicht aber das gesamte

Gewebe aufgeheizt wird.

Ähnliche Überwärmungsverfahren zur Behandlung von Tumoren und neurologischen Erkrankungen mittels injizierbarer und induktiv auf heizbarer Magnetpartikel sind in der Vergangenheit beschrieben worden (US-PS 4.813.399; 4.735.796; 4.662.359; 4.545.368; Brit-PS 202 4007; Franz.-PS 250 8802; I.A. Lerch und D.J. Pizzarello, Med. Physics, 13 786, 1986; A. Jordan et al, Int. J. Hyperthermia 9, 51, 1993). Allen Ansätzen ist gemeinsam, daß es sich ausschließlich um in vitro Ansätze handelt, die, obgleich für klinische Studien konzipiert, für eine in vivo Applikation ungeeignet sind, da keinerlei bzw. völlig unzureichende Maßnahmen angegeben sind, Eliminierungsreaktionen in Form der Phagozytose durch das Retikuloendotheliale System (RES) zu verzögern oder gar auszuschalten, z. B. durch Beschichten (Coaten) der magnetischen Teilchen mit geeigneten biokompatiblen Überzügen bzw. Einkapselungen, weitgehend auszuschalten.

Eine ausreichende Verweilzeit (Halbwertszeit) der Teilchen im Blut oder anderen Körpergeweben, mit Ausnahme der Leber und anderer Ausscheidungsorgane, ist Grundvoraussetzung für den in vivo Einsatz mit dem Ziel eines therapeutischen Effektes. Neben den Eliminierungsreaktionen seitens des RES, denen Fremdpartikel wie die MP oder andere magnetische Teilchen, sobald sie in den Körper gelangen, ausgesetzt sind und die es durch angemessene Coating-Verfahren zu unterdrücken gilt, besteht bei der Anwendung der oben zitierten Magnetpartikel das Hauptproblem darin, die Teilchen spezifisch mit den Tumorzellen in Kontakt zu bringen (Drug Targeting). Es werden zwar Mechanismen beschrieben (siehe US-PS 4,735,796 und DE-OS 28 28 941), durch die die magnetischen Teilchen in die Krebszelle gelangen sollen, die dort vertretenen Hypothesen widersprechen jedoch allen etablierten klinischen Erfahrungen.

Diese Technik, die unter der Bezeichnung "Drug Targeting" allgemein bekannt und auch Gegenstand gegenwärtiger AIDS Forschung ist, bleibt bei den zitierten Mitteln und Verfahren für die Tumorthherapie ungelöst. Weitere Verfahren zur Herstellung von in einer Polymermatrix eingekapselten magnetischen Partikeln, sind ebenfalls in der Vergangenheit beschrieben worden (siehe US-PS 4,628,037; 4,452,773; 4,335,094; 4,115,535; 4,166,102; 4,169,804; 4,267,234; 4,267,235; 4,169,138; 3,970,518; 4,230,685; 4,070,246; 4,654,267; 4,123,396). An die bei diesen Verfahren verwendeten Polymermatrices in Form von Dextran, Albumin, Agarose und synthetischer Polymere wie z. B. Hydroxyäthylmethacrylat, Methylmethacrylat, Polystyrol werden spezifische Bioliganden in Form von Antikörpern kovalent gekoppelt. Diese Teilchen sind praktisch nur zur analytischen Detektion von Antigenen im Immunassay, für die Zellseparation, -sortierung, -markierung sowie zur DNA/RNA Auftrennung einsetzbar. Die beschriebenen Verfahren zur Einkapselung der magnetischen Partikel sind z. T. sehr aufwendig. So beschreibt Ugelstad (US-PS 4,654,267) ein Quellungs-Polymerisationsverfahren von vorpolymerisiertem Polystyrol, an das durch zusätzliche Einführung geladener Gruppen in die Polymermatrix Eisen(III)- und Eisen(II)salze gebunden werden, die anschließend zum Fe_2O_3 oxidiert werden. Diese Substanzen wie auch die für die Tumorbehandlung zitierten Mittel sind aufgrund a) fehlender Biokompatibilität der verwendeten Polymermatrix, b) gänzlich fehlender Polymer-Coatings und c) aufgrund der teilweise verwendeten Partikelgrößen von 1–5 μm sowie z. T. feh-

lender oder nicht effizienter Möglichkeiten zur Kopplung von Bioliganden ungeeignet, um als therapeutische Mittel eingesetzt zu werden. Die Nachteile bisheriger Verfahren und Mittel können überraschenderweise dadurch umgangen werden, daß die für die AIDS Therapie vorgesehenen Teilchen

- a) über eine ausreichende Feinheit < 500 nm, vorzugsweise 5–100 nm, verfügen,
- b) in solche Substanzen eingekapselt werden, die einerseits eine hinreichende Biokompatibilität aufweisen, andererseits mit solchen Bioliganden/Biomolekülen modifiziert werden, die sowohl die Halbwertszeiten der MP im Körper entscheidend erhöhen als auch das Targeting der eingekapselten MP zu den Zielorganen, nämlich Viren und infizierte Zellen, ermöglichen.

Als wärmeübertragende Systeme kommen alle Substanzen in Frage, die sich induktiv aufheizen lassen. Hierfür geeignet sind alle ferromagnetischen, ferrimagnetischen, superparamagnetischen oder paramagnetischen Werkstoffe wie z. B. Ferrite: $\text{Co}_x\text{Fe}_y\text{Fe}_2\text{O}_4$, $\text{Co-Fe}_2\text{O}_4$, Fe_3O_4 , Fe_2O_3 , MnFe_2O_4 , NiFe_2O_4 , ZnFe_2O_4 , $\text{Ni}_x\text{Zn}_y\text{Fe}_2\text{O}_4$, wobei die Erfindung nicht auf diese Substanzen beschränkt ist. Superparamagnetisch sind definitionsgemäß eindomänige Substanzen mit einem konstanten magnetischen Moment. Die Effektivität der applizierten MP als therapeutische Mittel hängt außer von der Biokompatibilität entscheidend von der Feinheit der Teilchen ab. Letztere beeinflusst direkt die Verteilung der MP im Körpergewebe. Die Wandungen der blutführenden Gefäße weisen eine Endothelzell-Schicht mit regelmäßigen Diffusionsöffnungen (Fenestrations) auf. Diese Öffnungen sind in der Regel 60–100 nm groß, so daß Teilchen, mit einer Größe < 100 nm diese Öffnungen passieren können. Ferner hat sich gezeigt, daß Teilchen mit einer Größe von < 100 nm, z. B. subkutan gespritzt, einen wesentlich besseren Zugang zu den Lymphknoten, den Hauptzielorganen der AIDS Infektion, besitzen. Aus diesem Grunde weisen die erfindungsgemäßen Mittel vorzugsweise eine Größe von < 100 nm auf. Die Herstellung solcher Teilchen ist aus der Literatur bekannt (siehe US-PS 3,917,538; 3,531,413; 4,827,945; 4,001,288). Üblicherweise geht man dabei von wäßrigen Fe(II)/Fe(II) -Salzmischungen aus, die durch Zugabe von Basen in Form von beispielsweise NaOH oder NH_3 zum $\text{Fe}_2\text{O}_3/\text{Fe}_3\text{O}_4$ umgesetzt werden.

Neben dem Aspekt der Teilchengröße spielt auch die Suspendierbarkeit der MP eine wesentliche Rolle. Eisenoxide, Ferrite oder andere metallische Werkstoffe neigen während der Herstellung nach oben beschriebenen Verfahren dazu zu agglomerieren und dabei Teilchen zu formen, die die für die Therapie erforderlichen Partikelgrößen bei weitem überschreiten. Um dieses von vornherein zu vermeiden, werden die Eisen-/Metallsalze beim Herstellungsprozeß mit Suspensionsstabilisatoren versetzt, die die gebildeten Teilchen umhüllen und so ein Agglomerieren verhindern. Geeignete Stabilisatoren dieser Art sind z. B.: Na-Dodecylsulfat, Polystyrolsulfonsäure, Behensäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Arachidonsäure, Laurinsäure, Na-Laurinsulfat, desweiteren Dextran, Polyvinylpyrrolidon, Serum Albumin. Die Umsetzung geschieht in der Regel unter Verwendung einer Stabilisatorkonzentration von 0,05–1% (w/v), bezogen auf die wäßrige Phase.

Die hergestellten MP liegen als stabile wäßrige Suspensionen vor, die sich nicht unter dem Einfluß der

Schwere absetzen. Um eine für den therapeutischen Einsatz möglichst enge Fraktion zu erhalten, können die Suspensionen mit Hilfe der Gelfiltration fraktioniert oder durch Filterkartuschen mit einer entsprechenden Porenweite, vorzugsweise 50–100 nm, extrudiert werden. Als Gelfiltrationsmedien bieten sich vorteilhaft solche mit einer Ausschußgrenze von $> 10^5$ an (Gele solcher Art sind im Handel unter der Bezeichnung z. B. Sepharose, Bio-Gel erhältlich). Die Fraktionierungen geschehen analog zu den bekannten Fraktionierungsverfahren von Polymeren.

Für eine unmittelbare therapeutische Applikation sind die MP jedoch noch nicht geeignet, da sie, in vivo appliziert, innerhalb weniger Minuten von den Phagozyten des RES eliminiert würden. Um die Voraussetzung für eine solche in vivo Anwendung zu schaffen, müssen die gewonnenen MP in eine biokompatible Matrix eingekapselt bzw. mit einer solchen beschichtet werden (Coating). Biokompatibilität wird dabei so definiert, daß nach 24stündiger Applikation der Teilchen in den Körper das Verhältnis der in der Leber und dem übrigen Gewebe verteilten MP < 1 , vorzugsweise $< 0,5$ beträgt. Diese Voraussetzung der Biokompatibilität ist bei den therapeutischen Mitteln und Verfahren, die in den US-PS: 4,106,488; 4,662,359; 4,735,796; 4,323,056; 4,345,588; 4,018,886; 4,136,683; 4,303,636; 4,452,773; 4,508,625; 4,577,636; 4,706,622 beschrieben sind, jedoch nicht erfüllt. Es werden dort magnetische Partikel ungecoatet eingesetzt oder es werden Coatings in Form von Polysacchariden verwendet, die nur eine sehr begrenzte Biokompatibilität aufweisen.

Wie bei vielen physikalischen Prozessen, so wird auch die Phagozytose-Aktivität des RES durch Rezeptor vermittelte Mechanismen bestimmt. Vor allem Zuckerverbindungen wie Mannose und Fucose werden von den Rezeptoren der Phagozyten erkannt, insofern sind auch Oligosaccharide oder Polysaccharide, die aus diesen Einheiten aufgebaut sind, der Phagozytose besonders ausgesetzt. Mit den erfindungsgemäßen Einkapselungsmaßnahmen wird demonstriert, daß die Phagozytose überraschenderweise weitestgehend unterdrückt werden kann. Die dafür notwendigen Coating Maßnahmen umfassen:

- A) Beschichtung oder Einkapselung mit synthetischen Polymeren (Hydrogelen),
- B) Einkapselung in Biopolymere oder abgewandelte Biopolymere,
- C) Einkapselung der MP in künstliche Liposome.

Zur Gruppe der Hydrogele gehören solche synthetischen oder semisynthetischen Polymere, die einen Wassergehalt von $> 85\%$ aufweisen. Beispiele hierfür sind: Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Polyacrylamid, Hydroxyäthylzellulose. Es hat sich gezeigt (J. Senior et al., Biochim. Biophys. Acta, 1062, 77, 1991), daß, je hydrophiler die Matrix ist, desto höher ist die Verweilzeit im Blut. Man vermutet, daß durch die Ausbildung von ausgeprägten Wasserclustern die für die Interaktionen der verschiedenen Spezies verantwortlichen Dispersionskräfte so verringert werden, daß die Adsorption der die Phagozytose vermittelnden opsonierenden Proteine so zurückgedrängt wird, daß die entsprechenden Eliminationsreaktionen seitens des RES zumindestens für den therapielevanten Zeitraum von 5–20 Stunden unterdrückt bleiben. Ein weiterer entscheidender Parameter zur Manifestation der Biokompatibilität stellen negative Ladungen dar. Alle Zellen des Körpers, vor allem die im

Blut zirkulierenden, weisen allesamt eine negative Ladung auf, d. h. die Zellen stoßen sich gegenseitig ab. In Analogie dazu wird bei den erfindungsgemäßen Mitteln die Biokompatibilität der Matrix dadurch erhöht, daß solche Substanzen verwendet werden, die über eine negative Ladung verfügen. Substanzen dieser Art sind Glycosaminoglycane, Chondroitinsulfat, Keratansulfat, Heparin, Hyaluronsäure, Dermatan-sulfat ferner Heparansulfat, ein Konstituent der Endothelzellen, ferner Polysialinsäure (N-Acetylneuraminsäure). Negative Ladungen spielen darüberhinaus auch eine wichtige Rolle für die Optimierung der Lokalisation der Teilchen in bestimmten Körperarealen. So weisen anionische Liposome eine 70% höhere Anreicherung in den Lymphknoten auf im Vergleich zu neutralen Liposomen (S. Mangat et al., Life Sci., 36, 1917, 1985). Die Einkapselung der MP mit den unter A) und B) aufgeführten hydrophilen oder negativ geladenen Substanzen wird mittels einer Wasser-in-Öl Dispersion vorgenommen. Dazu werden die Suspensionen der MP in einer wäßrigen Polymerlösung, die allgemein 2–10% (w/w) Polymer enthält, dispergiert. Es bilden sich Polymerdispersionen, in die die MP eingekapselt sind. Während des Dispergiervorganges wird durch Zugabe eines Vernetzers, in der Regel unter Verwendung von 0,1–1% (w/w), bezogen auf die Polymerphase, die Matrix vernetzt. Beispiele für solche Vernetzer sind: Glutardialdehyd, Dibromäthan, Divinylsulfon, Epichlorhydrin, 2,4-Difluordinitrobenzol, Adipinsäuredihydrazid. Durch Variation der Vernetzerkonzentration und/oder der Polymerkonzentration kann der Wassergehalt der Matrix entsprechend den Biokompatibilitätsanforderungen optimiert werden, derart, daß mit sinkender Vernetzerkonzentration und/oder Polymerkonzentration der Wassergehalt ansteigt und die Bluthalbwertszeiten dementsprechend erhöht werden. Da die für das Coating vorgesehenen Substanzen allesamt miteinander mischbar sind, können auch Polymermischungen eingesetzt werden, so daß die vorteilhaften Eigenschaften der einzelnen Substanzen miteinander kombiniert werden können. Dadurch ist die Möglichkeit gegeben, die Bedingungen für Hydrophilie und negative Oberflächenladungen im Hinblick auf eine optimale Biokompatibilität zu erzielen. Die Verwendung der synthetischen Hydrogele bietet darüberhinaus noch den Vorteil, über die vorhandenen funktionellen Seitengruppen zusätzlich solche Substanzen kovalent einzuführen, die die Biokompatibilität günstig beeinflussen. Hierfür sind besonders gut geeignet: Polyäthylenglykole (PEG), vorzugsweise mit einer Molmasse von 1000–2000, Sialinsäure, Glycophorin A, sowie wasserlösliche lineare oder verzweigte Blockcopolymere aus Äthylen- und Propylenoxid (solche Substanzen sind z. B. unter der Bezeichnung Poloxamer, Pluronic, Hypermer im Handel), ferner Blutgruppenantigene, die die natürlichen Konstituenten der Erythrozytenmembran sind. PEG stellt eine Substanzklasse dar, die in der Biochemie eingesetzt wird, um hydrophobe Wechselwirkungen (Dispersionskräfte) zwischen Proteinen oder Proteinen und Kunststoffoberflächen zu verringern (A. Mori et al., Pharm. Res. 10, 507, 1993). Analoges gilt auch für die Äthylenoxid-Propylenoxid-Blockcopolymere, wobei hier, bedingt durch die sperrige Struktur der Blockcopolymeren, auch sterische Effekte einen adsorptionsverhindernden Effekt bedingen. Sialinsäure ist Bestandteil vieler Zuckerderivate, die ihrerseits Konstituenten von Glycoproteinen oder Zellmembranproteinen sind. Dabei konstituieren die Sialinsäuren häufig die Endgruppen der Zuckerliganden und bestimmen durch ihre ne-

gative Ladung nachhaltig die physikalisch-chemischen Oberflächeneigenschaften diverser Körperzellen (Thrombozyten, Erythrozyten). Es hat sich gezeigt, daß durch Kopplung dieser Substanz an die Polymermatrix die Bluthalbwertszeit gegenüber ungecoateten MP um über 90% und gegenüber den mit nur hydrophilen Polymeren beschichteten Teilchen um über 50% erhöht wird. Ähnliche Eigenschaften wie durch die Sialinsäure werden überraschenderweise auch dadurch erzielt, daß die unter Punkt B) aufgeführten Biopolymeren wie z. B. Heparin, Heparansulfat, Glycophorin A kovalent an die Polymermatrix gebunden werden. Als weitere, die Biokompatibilität fördernde Liganden haben sich auch die Blutgruppenantigene herausgestellt. Diese aus Oligosacchariden bestehende Substanzklasse stellt die Erkennungsmerkmale der Blutgruppenzugehörigkeit der Erythrozyten dar. Beispiele für diese Stoffe sind: α GalNAc(1-3)[α Fuc(1-2)] β Gal(1-3)GalNAc für Blutgruppe A, α Gal(1-3)[α Fuc(1-2)] β Gal(1-3)GalNAc für Blutgruppe B, β Gal(1-3)[α Fuc(1-2)] β GalNAc für Blutgruppe O. Für die in vivo Applikation wird jeweils das für den jeweiligen Patienten individuelle Blutgruppenantigen gekoppelt. Alle angeführten Matrixliganden können mit Hilfe der bekannten Kopplungsreagenzien, wie sie aus der Affinitätschromatographie oder Enzymologie bekannt sind, gebunden werden (siehe Methods in Enzymology, K. Mosbach Hrsg., 1987, Band 135). Geeignete Reagenzien sind z. B.: CNBr, Epichlorhydrin, Carbonyldiimidazol, Diisocyanat, Tressylchlorid, Tosylchlorid, Benzochinon, 2-Fluor-1-methyl-pyridinium-toluol-4-sulfonat, N-Hydroxysuccinimid, Adipinsäuredihydrazid, N-Succinimidyl-chloroformat, N-Succinimidyl-3-(2-pyridyldithio)propionat. Weitere geeignete Kopplungsreagenzien sind solche, die durch Photoaktivierung reaktive Gruppen bilden wie z. B.: Diazirinderivate (J. Brunner et al., Biochemistry, 22, 3812, 1983) oder 3-[3-(3-Trifluormethyl)diazirin-3-yl]phenyl-2,3-dihydroxypropionsäure-N-hydroxysuccinimid (D.E. Bochkariov et al., Anal. Biochem., 204, 90, 1992).

Neben den obigen, die Modifikation der MP betreffenden Maßnahmen, kann es sich je nach Situation als vorteilhaft erweisen, zusätzlich solche Substanzen zu applizieren, die die Phagozytose des RES durch Blockade der Rezeptoren der phagozytierenden Zellen hemmen. Solche Substanzen sind z. B. Glactose, Asialofetuin, Fucose, Colchicin, Glucose. Das dritte Verfahren (C) zur Verbesserung der Biokompatibilität besteht darin, die MP in Liposome einzukapseln. Liposome sind synthetisch hergestellte kugelförmige Hohlkörper (Vesikel), die aus einer Lipid-Schicht oder Lipid-Doppelschicht bestehenden Membran umhüllt sind. Liposome sind in den letzten Jahren intensiv als mögliche Medikamenten Depots (Drug Depots) und Drug-Targeting vermittelnde Substanzen untersucht worden (G. Gregoriadis Hrsg., "Liposome Technology", CRC Press Inc.). Der die Biokompatibilität fördernde Parameter hierbei ist, daß die die Liposome konstituierende Membran überwiegend aus Bestandteilen natürlicher Zellmembranen bestehen. Aufgrund der Hohlkörperstruktur der Liposome sind sie naturgemäß prädestiniert, diverse Substanzen einzukapseln (G. Gregoriadis, FEBS Lett 36, 292, 1973). Die Herstellung der Liposome geschieht allgemein mittels eines Lösungsmittel-Verdampfungsverfahrens. Hierbei wird durch Verdampfen der organischen Phase — in der Regel Methylenchlorid oder Chloroform/Methanol Mischungen —, in der generell 1–10% (w/w) Lipide gelöst sind, ein dünner Film erzeugt, der anschließend in einer Pufferlösung suspen-

diert wird. Als Konstituenten der Liposome kommen grundsätzlich alle natürlichen Lipide wie z. B.: Phosphatidylcholin (PC), Phosphatidylsäure, Cholesterin (Ch), Phosphatidyläthanolamin (PE), Phosphatidylinositol, Phosphatidylserin, Sphingomyelin (SM), Monosialoganglioside (MG) in Frage. Die Lipidzusammensetzung kann sowohl in Bezug auf das Verhältnis der Lipide untereinander, als auch bzgl. der Zusammensetzung in bestimmten Grenzen variiert werden. Beispiele für solche Zusammensetzungen sind: PC : Ch : GM, 2 : 1 : 0,14; SM : GM, 1 : 0,07; SM : GM : Ch, 2 : 0,13 : 1; SM : PC : Ch, 1 : 1 : 1; PC : Ch : PE, 1 : 1 : 0,2. Wenn gleich die so hergestellten Liposome in ihrer Zusammensetzung den natürlichen Membranen ähneln, werden sie dennoch bei der in vivo Applikation in der Regel als fremd erkannt und innerhalb von Minuten von den Kupferzellen der Leber und den Makrophagen der Milz metabolisiert. Wie jüngste Versuche gezeigt haben (T.M. Allen et al., Biochim. Biophys. Acta, 1066, 29, 1991; A. Gabizon et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 85, 69, 1988), können die Bluthalbwertszeiten dadurch signifikant erhöht werden, daß PC partiell durch MG, SM oder PEG substituiertes PE ersetzt wird. Vor allem durch die Substitution mit solchen Lipiden, die die Membrankonformation stabilisieren, wie SM, konnte die Phagozytose um über 90% verringert werden. Anstelle des MG haben sich PEG substituiertes PE als außerordentlich biokompatibilitätsfördernd herausgestellt. Die molaren Verhältnisse dieser biokompatiblen Liposome sind z. B.: SM : PC : Ch : PEG-PE, 1 : 1 : 1 : 0,2; SM : PC : Ch : GM, 1 : 1 : 1 : 0,2 oder GM : PC : Ch, 1 : 10 : 5.

Bei den die vorliegende Erfindung konstituierenden Versuchen wurde nun überraschenderweise gefunden, daß sich durch simultane Verwendung von PEG- und Sialinsäure substituierten Lipiden ein synergistischer Effekt insofern ergibt, als gegenüber den bisherigen Liposomen eine nochmalige Steigerung der Bluthalbwertszeiten um über 30% erzielt wird. Die Konzentrationen der PEG substituierten Lipide liegen dabei in der Regel zwischen 3–15% (w/w), vorzugsweise zwischen 4–7%, bezogen auf den Gesamtlipidgehalt. Das Verhältnis PEG- zu Sialinsäure substituierten Lipiden beträgt in der Regel 1 : 1. Die Molmasse des PEG kann variiert werden, wobei im Hinblick auf eine Biokompatibilitätsverbesserung Molmassen zwischen 1000 und 2000 vorzuziehen sind. Die Kopplung der PEG Spezies an das PE wird vorzugsweise mit Hilfe von 2-Fluor-1-methyl-pyridiniumtoluol-4-sulfonat (FMP) unter Basenkatalyse durchgeführt. Diese Kopplung mit FMP hat gegenüber den bisherigen Verfahren unter Verwendung von Succinimiden, (A. Klibanov et al., FEBS Lett., 268, 235, 1990), Cyanurchlorid (G. Blume et al., Biochim. Biophys. Acta, 1029, 91, 1990), Carbamaten (T.M. Allen et al., Biochim. Biophys. Acta, 1066, 29 (1991) oder Tressylchlorid (J. Senior et al., Biochim. Biophys. Acta, 1062, 77, 1991) eine bis zu 60% höhere Kopplungsausbeute zur Folge. Gegenüber den zitierten Methoden ist das Kopplungsverfahren mit FMP darüberhinaus wesentlich einfacher durchzuführen. So benötigt das Verfahren nach T.M. Allen et al. (Ref. 1991) mehrere Stunden Reaktionszeit bei sehr hohen Temperaturen (95°C) unter Verwendung teilweise hochtoxischer Lösungsmittel wie Benzol, Tetrachloräthylen und Triäthylamin. Das Substitutionsverfahren für die erfindungsgemäßen Mittel kann dagegen bei Raumtemperatur und unter Verwendung von gängigen Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Aceton durchge-

führt werden. Zur Herstellung der substituierten Lipide wird im ersten Schritt PEG bzw. Sialinsäure durch Inkubation mit einer FMP Lösung, die einen 1,5 molaren Überschuß einer Base, enthält, für 40–60 Minuten bei Raumtemperatur aktiviert. Nach Abtrennen des überschüssigen Reagenzes wird durch 6–12stündiges Inkubieren einer äquimolaren PE Menge die Kopplung mit dem aktivierten PEG bzw. Sialinsäure herbeigeführt. Die Auftrennung der substituierten Lipide geschieht anschließend vorzugsweise mittels der Reversed Phase-Chromatographie. Alternativ kann PEG oder Sialinsäure auch mittels N-Hydroxysuccinimid-chloroformat aktiviert werden. Diese Aktivierungsmethode liefert ebenfalls bessere Ausbeuten gegenüber den zitierten Verfahren (siehe zitierte Refs.). Die anschließende Substitution wird in den gleichen Lösungsmitteln wie beim FMP unter Zugabe einer Base durchgeführt. Der synergistische Effekt durch die gleichzeitige Anwendung von PEG- und Sialinsäure substituierten Lipiden ist darin begründet, daß sowohl die für die Biokompatibilität notwendige hydrophilen Eigenschaften – bedingt durch PEG – als auch die Bedingungen für terminale negative Ladungen – bedingt durch die Sialinsäure – erfüllt sind.

Ein wesentlicher Bestandteil der erfindungsgemäßen Mittel sind die geeigneten Maßnahmen zur Einkapselung der MP in biokompatible Matrices. Außer der Art der Matrix ist für die in vivo Applikation unabdingbare Voraussetzung, daß die Matrix, unabhängig davon, ob es sich um ein synthetisches-, halbsynthetisches Polymer, um ein Biopolymer oder Liposom handelt, die MP vollständig einkapselt, so daß der Kontakt zwischen MP und opsonierenden Proteinen, die bekanntlicherweise die Phagozytose vermitteln, weitestgehend ausgeschlossen ist. Für die synthetischen bzw. semisynthetischen Polymeren wird das, wie oben beschrieben, mit Hilfe der Wasser-in-Öl Dispergiertechnik ermöglicht. Bei der Verwendung von Liposomen als Einkapselungsmatrix kommt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Technik zum Tragen, die einen vollständigen Einschluß der MP mit den Liposomen erlaubt. Dazu werden die oben beschriebenen suspendierten MP zusammen mit den Lipiden in einer organischen Phase, vorzugsweise Chloroform/ Methanol (2 : 1, v/v) dispergiert. Anschließend wird das Lösungsmittel verdampft, wobei ein dünner Lipidfilm gebildet wird, in dem die MP homogen eingebettet sind. Beim anschließenden Dispergiervorgang in einer Pufferlösung werden die MP in die Lipidmembran eingeschlossen.

Durch Ultraschallbehandlung über einen Zeitraum von 10 bis 30 Minuten, Verwendung eines hochtourigen Dispergierwerkzeuges (solche sind unter der Bezeichnung IKA-Ultra-Turrax, Fa. Janke & Kunkel im Handel) oder durch Extrusion durch einen entsprechenden Membranfilter (Porengröße vorzugsweise 50–100 nm) wird die Liposomenbildung optimiert. Als wäßrige Dispersionsphase kommt z.B. ein Tris-(hydroxymethyl)aminomethan-HCl-Puffer, Phosphat-Puffer, NaCl enthaltender Phosphat-Puffer (PBS), Acetat-Puffer, N-[Tris-(hydroxymethyl)methyl]-2-aminoethansulfonsäure-Puffer (TES) in Frage. Das entscheidende Kriterium, die erforderliche homogene Verteilung der MP in dem Lipidfilm zu realisieren, wird dadurch erreicht, daß die MP vor der Zugabe zu der Lipidmischung mit einem Suspensionsstabilisator versetzt werden. Hiermit wird ein Agglomerieren der Teilchen vermieden und es wird gewährleistet, daß die MP als separate Einzelteilchen in die Liposomenmembran eingekapselt wird. Geeignete

Stabilisatoren sind z. B. Behensäure, Laurinsäure, Na-Citrat, Palmitinsäure, Stearinsäure. Ihre Konzentration beträgt 0,05–1% (w/v), bezogen auf die wäßrige Phase.

Alternativ zu den beschriebenen Techniken zur Einkapselung der MP kann auch so verfahren werden, daß die Fe-Kolloide zusammen mit den Liposomen gegen einen entsprechenden Puffer, z. B. TES, PBS, dialysiert werden. Dabei findet, je nach Zusammensetzung der Liposome, innerhalb von 24–48 Stunden ein Austausch der Stabilisatoren durch die Lipide statt.

Mit den beschriebenen Maßnahmen zur Herstellung von therapeutischen Mitteln zur Behandlung von AIDS sind die Voraussetzungen geschaffen, sowohl MP in der erforderlichen Feinheit herzustellen, als auch eine ausreichende Biokompatibilität für die in vivo Applikation zu erzielen. Im Gegensatz zu den zitierten früheren, für die Tumorthherapie konzipierten Mitteln und Verfahren, die keine gezielte Therapie zulassen, besteht das Ziel der vorliegenden Erfindung darin, eine gezielte Therapie, d. h. ein selektives Überwärmern der Viren und der infizierten Zellen zu erreichen. Selektive Überwärmung wird dabei so definiert, daß sich die MP direkt an die HIV und die infizierten Zellen anhaften, um beim anschließenden induktiven Aufheizen ihre Energie praktisch ausschließlich auf die Viren und infizierten Zellen zu übertragen.

Es ist bekannt, daß die Bindung des HIV an seine Wirtszelle durch Bindung seines Hüllproteins gp120 mit dem CD4 Rezeptor der Wirtszelle, vorwiegend T4-Helferzelle, zustandekommt. Die T4-Helferzelle besitzt eine Vielzahl dieser CD4 Rezeptoren und ist daher für einen Angriff durch das HIV prädestiniert. Nach der Fusion der Zell- und Virusmembran, die der Bindung des gp120 an den CD4 Rezeptor folgt, werden eine Reihe biochemischer Prozesse in Gang gesetzt, in deren Verlauf das Genom der Wirtszelle durch das HIV umgeschrieben und zur Produktion weiterer Viren veranlaßt wird. Schließlich werden die Viren in der infizierten Zelle durch einen Ausknospungsvorgang (Budding) in das Gewebe freigesetzt. Beim Budding-Prozeß wird auf der Membran der infizierten Zelle das HIV Hüllprotein gp120, ein Glycoprotein, ausgebildet.

Um die beschriebenen therapeutischen Mittel an das Zielorgan, d. h. an die Viren und die infizierten Zellen heranzubringen, kann man das Hüllprotein des HIV, das sich nun auf beiden Zielorganen befindet, als Zielstruktur für das Targeting benutzen. Als komplementärer Ligand für gp120 bieten sich naturgemäß die CD4 Rezeptoren an, die bekannterweise eine hohe Affinität gegenüber dem Hüllprotein aufweisen. Frühere Versuche, die HIV Infektion durch Gaben von löslichem CD4 zu unterdrücken, sind bisher unbefriedigend verlaufen (siehe Ref. DeVita et al.), da das lösliche CD4 autoimmunologische Reaktionen auslöst und die Bluthalbwertszeiten zu kurz sind, um therapeutisch wirksam zu sein.

Durch die Bindung des CD4 Moleküls an die gecoateten biokompatiblen MP ist nun die Möglichkeit gegeben, die immunologischen Reaktionen zu hemmen und gleichzeitig CD4 als Targeting vermittelnden Liganden für das gp120 Hüllprotein zu nutzen. Dies geschieht durch direkte Kopplung des CD4 Rezeptors an die Polymerhülle der MP. Vorzugsweise wird die Kopplung über die Aktivierung der funktionellen Gruppen des Polymermatrix unter Verwendung der oben beschriebenen Aktivierungsagenzien vorgenommen. Die Anzahl der gekoppelten Targeting vermittelnden CD4 Moleküle hängt naturgemäß von der Teilchengröße ab. Es wird in der Regel ein hoher Substitutionsgrad angestrebt un-

ter gleichzeitiger Wahrung der die Zugänglichkeit der Epitope bestimmenden sterischen Konfigurationsfreiheitsgrade. Dieser Parameter stellt eine notwendige Voraussetzung dar, um eine hohe Interaktionswahrscheinlichkeit zwischen Ligand und gp120 zu gewährleisten, da sich einige Liganden aufgrund der statistisch ablaufenden Kopplung nicht in der für die komplementäre Bindung an das gp120 Molekül geeigneten sterischen Konfiguration befindet. Durch geeignete Wahl des Aktivierungsreagenzes kann der Substitutionsgrad entsprechend optimal eingestellt werden. Neben dem CD4 Molekül als Targeting vermittelnde Spezies können darüberhinaus auch spezifische Antikörper, die gegen die CD4 Bindungsstellen des gp120 Hüllproteins gerichtet sind, verwendet werden. Alternativ lassen sich auch die entsprechenden F(ab') und F(ab')₂ Fragmente verwenden, die wegen des fehlenden Fc Fragmentes ein geringeres Immunogenitätspotential aufweisen als das gesamte IgG Molekül. Die Kopplungsverfahren für die Antikörper sowie die IgG-Fragmente sind identisch mit den für die CD4 Kopplung benutzten Methoden.

Neben der chemischen Kopplung bietet die Liposomentechnik darüberhinaus die Möglichkeit, die Liganden, CD4 oder anti-gp120-IgG, auch direkt physikalisch in die Membran der Liposome zu integrieren. Dazu werden die Liganden zusammen mit den Liposomen einer Ultraschallbehandlung unterworfen. Um bei dieser Methode einen möglichst hohen Erhalt der biologischen Aktivität zu erzielen, haben sich Beschallungsperioden von 30 Sekunden mit entsprechend gleich langen Intervallen als vorteilhaft erwiesen. Die gesamte Ultraschallbehandlung beträgt in der Regel 2–10 Minuten. Die Ligandenkonzentration für den Membraneinschluß liegt durchweg in der gleichen Größenordnung wie bei der chemischen Kopplung.

Die oben beschriebenen erfindungsgemäßen Mittel können nun direkt für die AIDS Therapie eingesetzt werden.

Für die Administration bietet sich vorzugsweise die intravenöse oder subkutane Injektion an.

Die Anreicherung der MP in den betreffenden Zielorganen kann mittels Magnetic Resonance Imaging verfolgt werden. Sobald sich die MP in den Zielorganen angereichert haben, werden diese im letzten Schritt mittels eines hochfrequenten magnetischen Wechselfeldes, vorzugsweise mit Hilfe einer ringförmigen Induktionsspule, aufgeheizt. Die geometrischen Abmessungen der Magnetspule sind so ausgelegt, daß ein Patient vollständig in die Spule eingeführt werden kann (Innendurchmesser 40–60 cm). Für den Fall längerer Behandlungen (> 20 Stunden), können auch Spulen mit kleineren Durchmessern (10–30 cm) oder entsprechende Hochfrequenzsender eingesetzt werden, die von außen an die Körperareale angelegt werden. Um die therapeutisch relevanten Temperaturen von 42–60°C, vorzugsweise 45–50°C, zu erzielen, sind, je nach geometrischer Auslegung der Spule, Frequenzen von 0,5–20 MHz erforderlich. Die Magnetfeldstärken betragen dabei in der Regel 10000–80000 A/m. Für die Einstellung der genauen Temperatur wird eine übliche, aus der Regulationstechnik bekannte elektronische Steuerung benutzt. Die Gesamtmenge der applizierten MP hängt naturgemäß vom Ausmaß der Infektion ab. Generell gilt, daß pro Virus in der Regel 2–5 MP erforderlich sind, um den notwendigen integralen Temperaturgradienten zu realisieren. Bei den infizierten Zellen hängt die Anzahl der MP von ihrer Größe ab. Bei Teilchengrößen von 50–200 nm sind in der Regel 1000–2000, bei Teilchen-

größen <50 nm 2000–4000 Teilchen pro Zelle erforderlich. Die gesamte Induktionsbehandlung dauert in der Regel 5–20 Stunden, wobei die Behandlungszeiten um so kürzer sind, je höher die Temperatur gewählt wird. Vorzugsweise werden jeweils 30–60minütige Behandlungsintervalle in praxi vorgenommen. Nach der Gesamtbehandlung werden die Titer der T4-Helferzellen neu bestimmt. Je nach T4-Helferzellen Status kann dann eine weitere Applikation der MP mit anschließender Induktionsbehandlung vorgenommen werden.

Im folgenden wird die Erfindung anhand einiger Beispiele erläutert.

Beispiel 1

0,5 mM getrocknetes PEG (Molmasse 1000) werden in 10 ml frisch destilliertem über Molekularsieb getrocknetem Dioxan bei 60°C gelöst. Nach Abkühlen der klaren Lösung auf Raumtemperatur (RT) wird 1 mM N-Succinimidyl-chloroformat, gelöst in 5 ml über Molekularsieb getrocknetem Dioxan, zugefügt. Zu dieser Lösung wird 1 mM 4-Dimethylamino-pyridin (DAP), das in 5 ml wasserfreiem Dioxan gelöst ist, unter Rühren langsam zugeotropft. Die Umsetzung zum N-Succinimidyl-carbonat PEG (NSC-PEG) erfolgt bei RT über einen Zeitraum von 2 Stunden. Danach wird das angefallene Hydrochlorid abgesaugt und der Überstand 3mal mit Diäthyläther präzipitiert. Nach der Trocknung im Vakuum wird das angefallene Produkt zweimal in Aceton/Diäthyläther umkristallisiert. 0,05 mM des aktivierten PEG, gelöst in 2,5 ml 0,1 M Phosphat-Puffer, pH 7,5, werden mit $1,8 \times 10^{-7}$ M Ferritin, gelöst in 3 ml desselben Puffers, für 14 Stunden bei 4°C unter vorsichtigem Schütteln inkubiert. Danach wird dreimal gewaschen durch je 5minütiges Zentrifugieren (10000 x g) unter jeweiligem Suspendieren in Wasser. Es fällt ein Konjugat an, das 24 Stunden gegen PBS, pH 7,2, bei 4°C dialysiert und anschließend 48 Stunden lyophilisiert wird.

Das lyophilisierte PEG-Ferritin wird sodann in 2 ml wasserfreiem Dimethylformamid (DMF) suspendiert und mit je 1 ml DMF, in dem 0,25 mM FMP bzw. DAP gelöst sind, bei 4°C 40 Minuten umgesetzt. Das Produkt wird 5 x zentrifugiert (je 3 Minuten 10000 x g) unter jeweiligem Suspendieren in ca. 5 ml DMF. Danach wird nochmal zweimal unter Zugabe von ca. 4 ml 0,1 M Phosphat-Puffer, pH 7,2, zentrifugiert. Das Zentrifugat wird anschließend mit 1 ml Phosphat-Puffer, pH 7,2, in dem $1,1 \times 10^{-7}$ mM CD4 Rezeptor gelöst ist, inkubiert und bei 4°C 16 Stunden geschüttelt. Danach wird das Produkt durch dreimaliges Zentrifugieren und Suspendieren in Phosphat-Puffer, analog obiger Prozedur, gewaschen. Es folgt 48stündiges Dialysieren bei 4°C gegen insgesamt 2 l hochreines Wasser (4maliger Lösungsmittelwechsel). Das Produkt wird sodann lyophilisiert und anschließend unter sterilen Bedingungen in 2 ml physiologischer Kochsalzlösung suspendiert.

Die Lösung kann so direkt zur Injektion eingesetzt werden.

Beispiel 2

4,8 mM FeCl₃ x 6H₂O und 2,8 mM FeCl₂ x 4H₂O werden in je 2,5 ml Wasser gelöst, vermischt und sterilfiltriert (Porengröße 0,2 µm). Zu dieser Lösung werden 5 ml 0,7% NH₃ unter starkem Rühren zugegeben. Der wäßrige Überstand wird nach Anlegen eines üblichen Handmagneten abdekantiert und der Fe-Oxid Niederschlag in 6 ml 0,1 M HCl suspendiert. Nach ca. 30 Sekun-

den wird nach Anlegen des Magneten die wäßrige Phase wieder abdekantiert und wiederum in 0,1 M HCl aufgenommen. Diese Prozedur wird insgesamt 4mal wiederholt. Beim letzten Dekantiervorgang wird Wasser anstelle von HCl zugegeben. Danach wird das Fe-Oxid unter Zugabe von 0,6 mM Behensäure 4,5 Minuten auf 90°C erhitzt. Es entsteht ein $\text{Fe}_2\text{O}_3/\text{Fe}_3\text{O}_4$ Mischoxid mit einer Teilchengröße von 10–18 nm (jeweils bestimmt durch Lichtstreuexperiment). Die Fe-Oxid-Suspension wird anschließend 24 Stunden gegen 2 Liter 0,5 M Na-Acetat Lösung dialysiert (4maliger Lösungsmittelwechsel). 2 ml des so gewonnenen Dialysats werden in 20,4 ml Wasser, in dem 40,4 mM Na-Acetat (wasserfrei) und 0,205 M, 2mal aus Chloroform umkristallisiertes Acrylamid gelöst sind, suspendiert. Die Mischung wird in 85 ml Paraffinöl (Viskosität 120 mPas), in dem 21,5 ml Sorbitan Sesquioleat, 5 ml Polyoxyäthylensorbitolhexaoleat und 0,5% (w/w) (bezogen auf Acrylamid) Azobisisobutyronitril gelöst sind, dispergiert. Die Polymerisation wird anschließend durch UV Bestrahlung (Hg Hochdrucklampe) mittels eines Dispergierwerkzeuges (IKA-Ultra-Turrax) bei 20000 U/Minuten unter Vakuum (0,1 mm Hg) initiiert. Die Reaktion ist nach 30 Minuten bei RT beendet. Danach wird die wäßrige Phase durch Abdekantieren abgetrennt und 3mal mit Petroläther ausgeschüttelt. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden anschließend 5mal durch Zentrifugation (10000 × g) und erneute Suspension in Wasser gewaschen. Das Produkt wird anschließend durch Suspension in Aceton/Wasser Mischungen 1 : 3, 1 : 1, 3 : 1, 5 : 1 und anschließender Zentrifugation gewaschen. Es folgt Trocknung im Vakuum. Das getrocknete Produkt wird unter Zugabe von 5 ml 0,1 M Phosphat-Puffer, pH 7,2, in dem 6% Glutardialdehyd gelöst sind, 12 Stunden bei 40°C umgesetzt. Danach werden die Polymerpartikel 10mal mit Wasser unter Benutzung des jeweiligen Zentrifugierschrittes (3 Minuten 10000 × g) gewaschen. Das Produkt wird sodann in 2 ml 0,1 M Phosphat-Puffer, pH 7,2, in dem $1,1 \times 10^{-7}$ mM CD4 gelöst sind, suspendiert und bei 4°C 16 Stunden umgesetzt. Anschließend wird das Konjugat mittels abwechselnder Zentrifugation und Suspension 5mal gewaschen. Es folgt 48stündiges Dialysieren bei 4°C gegen insgesamt 2 l physiologische Kochsalzlösung (4maliger Lösungsmittelwechsel). Das Produkt wird anschließend lyophilisiert. Es folgt die sterile Endpräparation in 2ml hochreinem Wasser gemäß Beispiel 1.

Beispiel 3

Durch Einbringen von festem Polyvinylalkohol (Molmasse 88000) in 180°C heißes Äthylenglykol wird eine 2,5%ige klare Lösung hergestellt. 10 ml dieser Lösung werden auf 120°C abgekühlt und 1,25 ml Fe-Oxid-Suspension (gemäß Beispiel 2) unter Rühren zugegeben bis eine homogene Suspension entsteht. Die 120°C heiße Mischung wird unter starkem Rühren (5000 U/Minute) in 100 ml einer 90°C vorgewärmten Pflanzenölphase (Viskosität 110 mPas), in der 0,5% (v/v) Pluronic 6200 und 2,5% (v/v) Pluronic 3100 gelöst sind, dispergiert. Die Dispersion wird anschließend auf RT gebracht, wobei kugelförmige Polymerpartikel mit einer Größe von 70–210 nm entstehen, in die das Fe-Oxid eingekapselt ist. Nach Abdekantieren der Ölphase wird 5mal mit Petroläther mittels des jeweiligen Zentrifugationsschrittes (3 Minuten 10000 × g) gewaschen. Es schließt sich ein 3maliger Waschvorgang mit Aceton mit anschließendem Trocknungsvorgang im Vakuum an. Es werden 0,3

g Festphase gewonnen. Das Produkt wird danach in 5 ml 4 N NaOH suspendiert und durch Zugabe von 3 ml Epichlorhydrin unter ständigem Rühren über einen Zeitraum von 2 Stunden bei 55°C aktiviert. Es folgt 10maliges Waschen mit abwechselnd Wasser und Aceton mittels der üblichen Zentrifugation. Das aktivierte und vernetzte Produkt wird sodann 3mal mit 0,2 M Na-Carbonat-Puffer, pH 9,0, gewaschen (Zentrifugation 10000 × g) und das Zentrifugat sodann 18 Stunden bei RT mit 3 ml 0,2 M Adipinsäuredihydrazid in 0,2 M Na-Carbonat-Puffer, pH 9,0, umgesetzt. Die Matrix wird anschließend 5mal mit 0,1 M Phosphat-Puffer, pH 8,0, mittels der üblichen Zentrifugation gewaschen und anschließend mit 3 ml 0,2 M β-Mercaptoäthanol 12 Stunden bei RT umgesetzt. Es folgt 10maliges Waschen mit 0,1 M Na-Acetat-Puffer, pH 5,5, $3,1 \times 10^{-8}$ mM anti-gp120-IgG, gelöst in 0,5 ml 0,1 M Na-Acetat-Puffer, pH 5,5, werden mit 10 mM Na-(meta)periodat 20 Minuten bei RT unter Lichtabschluß umgesetzt. Das gewonnene Produkt wird sodann über eine Sephadex G-25 Säule (30 × 1 cm), equilibriert mit 0,05 M PBS, pH 7,2, bei 4°C aufgereinigt (Flußgeschwindigkeit 1 ml/Stunde). Die Antikörper Fraktion wird gegen 1 l 0,1 M Na-Acetat-Puffer, pH 5,5, (2 Lösungsmittelwechsel) dialysiert und sodann mit der Hydrazid-Matrix inkubiert. Reaktionsbedingungen: 16 Stunden 4°C. Danach wird das Produkt mit hochreinem Wasser 5mal gewaschen (mittels Zentrifugation 10000 × g). Die weitere Präparation zu einer injizierbaren Lösung erfolgt analog Beispiel 1.

Beispiel 4

Fe-Oxid-Kolloid gemäß Beispiel 2 wird mit Polyvinylalkohol analog Beispiel 3 gecoatet. Nach der Aktivierung mit Epichlorhydrin, gemäß Beispiel 3, werden $3,2 \times 10^{-7}$ M Sialinsäure, gelöst in 2 ml 0,1 M Borat-Puffer, pH 9,5, 12 Stunden bei 4°C mit den aktivierten Polymerpartikeln umgesetzt. Danach erfolgt die weitere Aktivierung mit Adipinsäuredihydrazid und Kopplung des anti-gp120-IgG analog Beispiel 3.

Beispiel 5

Umsetzung erfolgt gemäß Beispiel 4 mit dem Unterschied, daß anstelle der Sialinsäure $1,6 \times 10^{-7}$ M Blutgruppe A Oligosaccharid, gelöst in 3 ml 0,1 M Borat-Puffer, pH 9,5, über einen Zeitraum von 12 Stunden bei 4°C gekoppelt wird.

Beispiel 6

Eine Mischung aus 2,5 ml Fe-Oxid Kolloid, gemäß Beispiel 2, und 20 ml einer 3%igen wäßrigen 60°C warmen Gelatinelösung werden in 250 ml Pflanzenölphase (gemäß Beispiel 3), in der 6,5% (v/v) Sorbitan Monooleat und 1,5% (v/v) Pluronic 6200 gelöst sind, in einem abgeschlossenen zylindrischen Gefäß unter Vakuum (0,1 mm Hg) mit Hilfe eines IKA-Ultra-Turrax Dispergiergerätes bei 60°C mit 20000 U/Minuten dispergiert. Nach einer Minute wird die Mischung auf RT unter weiterem Rühren abgekühlt. Sobald RT erreicht ist, wird eine 6%ige Glutardialdehydlösung, gelöst in 2 ml 0,1 M Phosphat-Puffer, pH 6,9, zugegeben. Die Reaktion ist nach 20 Minuten beendet. Danach erfolgt 5maliges Waschen mit Petroläther unter Benutzung der üblichen Zentrifugier-/Suspendiertechnik. Es fallen 0,6 g Gelatine gecoatete MP mit einer Teilchengröße von 35–280 nm an. Die Partikel werden in 50 ml Wasser

suspendiert und sodann durch einen Polycarbonatfilter (Fa. Nucleopore; Porenweite 0,1 µm) extrudiert (Lipex Biomembran Extruder, Vancouver, Canada). Die gewonnene Fraktion wird 48 Stunden gegen insgesamt 2 l Wasser (4maliger Lösungsmittelwechsel) dialysiert und anschließend lyophilisiert. Es fallen 0,053 g Festphase an. 8.7×10^{-10} M N-Succinimidylcarbonat-PEG (Molmasse 1900), das analog Beispiel 1 hergestellt wurde, werden in 1 ml 0,1 M Phosphat-Puffer, pH 7,5, gelöst und mit der Polymerfestphase 18 Stunden bei 4°C unter langsamem Schütteln zur Reaktion gebracht. Nach Abschluß der Reaktion wird 5mal mit Wasser unter Verwendung des jeweiligen Zentrifugierschrittes gewaschen. Nach dem letzten Dekantiervorgang wird 1 ml 0,1 M Phosphat-Puffer, pH 6,9, in dem 3% Glutardialdehyd gelöst sind, zugegeben und die Festphase 6 Stunden bei 4°C aktiviert. Es folgt 5maliges Waschen mit Wasser analog den üblichen Prozeduren; beim letzten Waschvorgang wird anstelle von Wasser 0,1 M Phosphat-Puffer, pH 7,2, verwendet. 1.1×10^{-7} M CD₄, gelöst in 1 ml 0,1 M Phosphat-Puffer, pH 7,2, werden durch 12stündige Inkubation mit der Polymerphase bei 4°C gekoppelt. Danach wird 10mal mit physiologischer NaCl und 2mal mit hochreinem Wasser bei 4°C gewaschen unter Zuhilfenahme des üblichen Zentrifugier-/Suspensionsschrittes. Es folgt die übliche Sterilabfüllung in 2 ml physiologischer NaCl gemäß Beispiel 1.

Beispiel 7

1×10^{-4} M PEG (Molmasse 1900) werden in 4 ml Wasser gelöst und anschließend durch Zugabe von Aceton ausgefällt. Der getrocknete Niederschlag wird abgesaugt und im Vakuum 4 Stunden getrocknet. Das Produkt wird sodann in 2 ml wasserfreiem, über Molekularsieb getrocknetem Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst und mit je 2 ml wasserfreiem DMSO, in dem 1×10^{-4} M FMP und 1.5×10^{-4} M DAP gelöst sind, versetzt. Die Reaktion ist nach 40 Minuten bei RT beendet. Das Produkt wird durch Zugabe von Aceton ausgefällt und abgesaugt. Diese Prozedur, Lösen in DMSO, Ausfällen in Aceton und Absaugen wird 3mal wiederholt. Danach wird das Produkt im Vakuum getrocknet. 1.5×10^{-5} M Phosphatidyläthanolamin (PE) werden in 2 ml Dioxan gelöst und mit 1.2×10^{-5} M FMP aktiviertem PEG, gelöst in 2 ml Dioxan, versetzt und 12 Stunden bei RT umgesetzt. Das Lösungsmittel wird danach im Vakuum evaporiert. Das Produkt wird anschließend in 10 ml Chloroform gelöst und die Lösung durch eine Filterkartusche (Porenweite 0,1 µm) gedrückt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird das Produkt mit Hilfe der Reversed Phase-Chromatographie aufgereinigt. Chromatographische Bedingungen: Stationäre Phase, 5 µm Silikagel CIB (300 × 8 mm); Mobile Phase: Acetonitril-Methanol-85%ige Phosphorsäure (130 : 5 : 1,5, v/v/v), Flußgeschwindigkeit: 1 ml/Minute, RT. Es werden 1.1×10^{-5} M PEG-PE als Festphase gewonnen. 1×10^{-5} M Sphingomyelin (SM), Cholesterin (Ch), Phosphatidylcholin (PC), PE und PEG-PE (Molverhältnis: 1 : 1 : 1 : 0,1 : 0,2) werden in 21 ml Chloroform/Methanol (2 : 1) gelöst. Das Lösungsmittel wird danach im Rotationsverdampfer bei 45°C evaporiert. Der entstandene Lipidfilm wird mit Stickstoff begast, mit 1 ml Phosphat-Puffer, pH 6,9, und 0,2 ml Fe-Oxid-Suspension (gemäß Beispiel 2) versetzt und anschließend 30 Minuten im Ultraschallbad behandelt. Es entstehen Magnetliposome mit einer Teilchengröße von 25–56 nm. Die Liposomensuspension wird sodann mit 20 µl 6%iger Glutardialdehyd Lösung

versetzt und 30 Minuten bei 4°C umgesetzt. Das Produkt wird 10mal mit 0,1 M Phosphat-Puffer, pH 7,2, unter Verwendung des üblichen Zentrifugierschrittes (10000 × g) gewaschen. An das gereinigte Produkt werden anschließend 1.1×10^{-7} mM CD₄, gelöst in 1 ml 0,1 M Phosphat-Puffer, pH 7,2, durch 12stündige Inkubation bei 4°C gekoppelt. Im Anschluß daran wird das Produkt gegen insgesamt 2 l physiologischer NaCl (4 Lösungsmittelwechsel) über 48 Stunden bei 4°C dialysiert und sodann lyophilisiert. Die weitere Sterilpräparation in hochreinem Wasser erfolgt gemäß Beispiel 1.

Beispiel 8

Es wird der Ansatz gemäß Beispiel 7 benutzt mit dem Unterschied, daß die Lipidzusammensetzung wie folgt gewählt wird: SM : PC : Ch : PEG-PE : Sialinsäure-PE, 1 : 1 : 1 : 0,1 : 0,1.

Beispiel 9

Es wird der Ansatz gemäß Beispiel 6 durchgeführt, wobei die Lipidzusammensetzung wie folgt gewählt wird: SM:PC:PE:PEG-PE: Sialinsäure-PE, 4 : 1 : 0,35 : 0,1 : 0,1.

Beispiel 10

10 mg Lipidmischung bestehend aus Distearoylphosphatidylcholin (DSPC), Ch, PE, Distearoylphosphatidyläthanolamin-PEG (molares Verhältnisse: 2 : 1 : 0,1 : 0,2) werden in Chloroform/Methanol (2 : 1) gelöst. Das Lösungsmittel wird anschließend am Rotavapor bei 45°C evaporiert. Der entstandene Film wird in 1 ml 5 mM TES-Puffer, pH 7,0, suspendiert und bei 0°C in einem 100 W Ultraschallbad 5 Minuten unter Zugabe von 250 µl Behensäure stabilisiertem Fe-Oxid-Kolloid (gemäß Beispiel 2) beschallt. Die Suspension wird anschließend bei 4°C 5 Minuten bei 10000 × g zentrifugiert. Es werden 16–35 nm große Magnet-Liposome gebildet. Das Produkt wird anschließend mit 0,2 mM Succinimid, gelöst in 3 ml 0,1 M Borat-Puffer, pH 9,5, 50 Minuten bei 12°C umgesetzt. Es folgt Suspension in der Puffer-Lösung und anschließende Zentrifugation (2 Zyklen je 3 Minuten, 10000 × g). Das Produkt wird sodann in Dioxan suspendiert und zentrifugiert (3 Minuten 10000 × g); diese Prozedur wird 3mal wiederholt. Die Festphase wird danach mit 0,4 mM N-Hydroxysuccinimid und 0,4 mM Dicyclohexylcarbodiimid, gelöst in 3 ml wasserfreiem Dioxan, über 70 Minuten bei RT aktiviert. Danach wird zentrifugiert (3mal je 2 Minuten, 10000 × g) unter jeweiligem Suspendieren in 0,5 M Na-Carbonat-Puffer, pH 8,6. 1 ml 0,1 Phosphat-Puffer, pH 7,2, in dem 1.1×10^{-7} mM CD₄ gelöst sind, werden sodann für 20 h bei 4°C inkubiert. Danach erfolgt 10maliges Waschen mit physiologischer NaCl unter Anwendung des üblichen Suspendier/Zentrifugierschrittes. Die Endpräparation des Zentrifugates zu einer sterilen Lösung erfolgt gemäß Beispiel 1.

Beispiel 11

Liposome werden aus 10 mg Lipidmischung, bestehend aus DSPC, Ch, PEG-PE (1 : 1 : 0,2) in Chloroform/Methanol gemäß obiger Evaporationsmethode präpariert. Es werden sodann 250 µl Fe-Oxid-Suspension (gemäß Beispiel 2) zugefügt und die Suspension 5 Minuten im Ultraschallbad bei 0°C behandelt. Es werden Ma-

gnet-Liposome mit einer Teilchengröße von 14–21 nm gebildet. Danach werden 2 ml 0,1 M Phosphat-Puffer, pH 7,2, in dem $1,1 \times 10^{-7}$ mM CD4 gelöst sind, 4mal für 30 Sekunden bei 0°C im Ultraschallbad (100 W) behandelt. Es folgt 5maliges Zentrifugieren mit jeweiliger Suspension in physiologischer NaCl. Die Endpräparation des Zentrifugats erfolgt analog Beispiel 1.

Patentansprüche

1. Mittel zur Behandlung von AIDS, bestehend aus induktiv aufheizbaren Partikeln, welche in eine physiologisch verträgliche (biokompatible) Matrix eingekapselt sind, die Eliminierungsreaktionen des humoralen Abwehrsystems verzögern und an die Liganden chemisch oder physikalisch gebunden sind, mittels derer sich die induktiv aufheizbaren Teilchen an spezifische Oberflächenstrukturen der HIV-1 und/oder HIV-2 und HIV-infizierten Körperzellen anheften.
2. Mittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die induktiv aufheizbaren Partikel eine Größe von 5–500 nm aufweisen.
3. Mittel gemäß Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die induktiv aufheizbaren Partikel ferromagnetisch, ferrimagnetisch, paramagnetisch oder superparamagnetisch sind.
4. Mittel gemäß Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die induktiv aufheizbaren Teilchen aus natürlichem oder chemisch abgewandeltem Ferritin bestehen.
5. Mittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die biokompatible Matrix aus synthetischen Polymeren, abgewandelten synthetischen Polymeren, natürlichen Polymeren oder Liposomen besteht.
6. Mittel gemäß Anspruch 1 und 5, dadurch gekennzeichnet, daß die natürlichen Polymere Proteoglycane, Keratansulfate, Heparansulfat, Heparin oder Lectine sind.
7. Mittel gemäß Ansprüchen 1, 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß an die biokompatible Matrix oder Ferritin Substanzen chemisch gekoppelt sind, die die Biokompatibilität zusätzlich erhöhen.
8. Mittel gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Biokompatibilität erhöhenden Substanzen Polyäthylenglykole, verzweigte oder lineare Blockcopolymere aus Äthylenoxid/Propylenoxid, verzweigte oder lineare Blockcopolymere aus Polyhydroxyfettsäuren/Polyäthylenglykolen, modifizierte Polyester, Blockcopolymer-Addukte aus Äthylenoxid/Propylenoxid und Äthylendiamin, Sialinsäure, Sialinsäure substituierte Oligosaccharide, Blutgruppenantigene oder Glycophorin A sind.
9. Mittel gemäß Ansprüchen 1, 4, 5 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß die biokompatible Matrix gleichzeitig mit Sialinsäure und Polyäthylenglykol oder Derivaten derselben substituiert ist.
10. Mittel gemäß Ansprüchen 1, 4 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß an die biokompatible Matrix solche Liganden chemisch gekoppelt sind, die eine Affinität (Affinitätskonstante 10^8 – 10^{10} l/Mol) zu den Oberflächenstrukturen der HIV und der infizierten Zellen besitzen.
11. Mittel gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Liganden CD4, chemisch abgewandeltes CD4, anti-gp120-Antikörper, oder Fab-Fragmente von anti-gp120-Antikörpern sind.

12. Verfahren zur Herstellung von Mitteln für die AIDS Therapie, dadurch gekennzeichnet, daß induktiv aufheizbare Teilchen mit einer biokompatiblen, Eliminierungsreaktionen des humoralen Abwehrsystems verzögernden Matrix eingekapselt werden, an die Liganden chemisch oder physikalisch gekoppelt werden, die mit spezifischen Oberflächenstrukturen der HIV und HIV-infizierten Zellen physikalisch in Kontakt treten.
13. Verfahren gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Teilchen eine Größe von 5–500 nm aufweisen.
14. Verfahren gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Teilchen ferromagnetisch, ferrimagnetisch, paramagnetisch oder superparamagnetisch sind.
15. Verfahren gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die induktiv aufheizbaren Teilchen Bestandteil eines natürlichen oder chemisch abgewandelten Ferritins sind.
16. Verfahren gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Teilchen in eine biokompatible Matrix aus synthetischen Polymeren, abgewandelten synthetischen Polymeren, natürlichen Polymeren oder Liposomen eingekapselt werden.
17. Verfahren gemäß Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß die natürlichen Polymere Proteoglycane, Keratansulfat, Heparansulfat, Heparin oder Lectine sind.
18. Verfahren gemäß Ansprüchen 12, 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, daß an die biokompatible Matrix oder Ferritin zusätzliche Substanzen chemisch gekoppelt werden, die die Biokompatibilität erhöhen.
19. Verfahren gemäß Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß als biokompatibilitätsverbessernde Substanzen Polyäthylenglykole, verzweigte oder lineare Blockcopolymere aus Äthylenoxid/Propylenoxid, verzweigte oder lineare Blockcopolymere aus Polyhydroxyfettsäuren/Polyäthylenglykolen, modifizierte Polyester, Blockcopolymer-Addukte aus Äthylenoxid/Propylenoxid und Äthylendiamin, Sialinsäure, Sialinsäure substituierte Oligosaccharide, Blutgruppenantigene oder Glycophorin A gekoppelt werden.
20. Verfahren gemäß Ansprüchen 12, 15 bis 16, und 18, dadurch gekennzeichnet, daß an die biokompatible Matrix gleichzeitig Sialinsäure und Polyäthylenglykol oder Derivate derselben gekoppelt werden.
21. Verfahren gemäß Ansprüchen 12, 15 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß an die biokompatible Matrix solche Liganden chemisch gekoppelt werden, die eine Affinität (Affinitätskonstante 10^8 – 10^{10} l/Mol) zu den Oberflächenstrukturen der HIV und den HIV-infizierten Zellen besitzen.
22. Verfahren gemäß Ansprüchen 12 oder 21, dadurch gekennzeichnet, daß als Liganden CD4, chemisch abgewandeltes CD4, anti-gp120-Antikörper oder Fab-Fragmente von anti-gp120-Antikörpern gekoppelt werden.
23. Verwendung von induktiv aufheizbaren Teilchen, welche mit einer biokompatiblen, Eliminierungsreaktionen des körperlichen Abwehrsystems verzögernden Matrix umhüllt sind, an die Liganden chemisch oder physikalisch gebunden sind, die einen physikalischen Kontakt zu den HIV und den HIV-infizierten Körperzellen ermöglichen, zur se-

lektiven Behandlung von AIDS durch überwärmen
der HIV und der infizierten Zellen auf oberhalb
42°C.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65